

Intermediate: Material that must undergo further manufacturing steps before it becomes an excipient.

中間体 :

Internal Audit: An audit conducted by an employee of the organization or by an individual from outside the organization, but on behalf of the organization, to determine the effectiveness of a system. (See: Audit, External Audit, and Third-Party Audit).

内部監査 :

International Nonproprietary Name: International Nonproprietary Names (INN) facilitate the identification of pharmaceutical substances or active pharmaceutical ingredients. Each INN is a unique name that is globally recognized and is public property. A nonproprietary name also is known as a generic name.

医薬品国際一般名称 :

ISO: International Organization for Standardization.

ISO :国際標準化機構

Lot: See Batch.

ロット : バッチを参照

Labeling: The affixing to a container or vessel of a tag or document that contains information about that container and its contents.

ラベリング :

Manufacturer/Manufacturing Process: All operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labeling, relabeling, quality control, release, and storage of excipients and related controls.

製造者／製造工程 :

Master Production Instruction (Master Production and Control Record): Documentation that describes the manufacture of the excipient from raw material to completion.

製造指図書原本

Material: A general term used to denote raw materials (starting materials, reagents, and solvents), process aids, intermediates, excipients, packaging, and labeling materials.

原材料 : 原料物質 (出発原料、試薬、溶媒)、加工補助剤、中間体、医薬品添加剤、包装及びラベリングに用いられる一般用語。

Nonconforming Material: A material that is deficient in a characteristic, product specification, process parameter, record, or procedure that renders its quality unacceptable, indeterminate, or not according to specified requirements.

不適合品 :

OASIS: Operational and Administrative System for Import Support.

OASIS :

Original Excipient Manufacturer: Organization responsible for manufacturing, under appropriate GMPs, the excipient(s) distributed and addressed by this chapter.

オリジナル医薬品添加剤製造業者 :

Packaging/Repackaging Distributor: A distributor who transfers products from the original packaging or transport vessel(s) provided by the original manufacturer into alternative packaging and sells the products in the alternative packages. See Distributor and Repackager.

小分け販売業者 :

Primary Container-Closure System: The packaging components that come into direct contact with the excipient in the closed, sealed package during storage and transport.

一次包装-施栓システム :

Packaging Material: A material intended to protect an intermediate or excipient during storage and transport.

包装材料 :

Packaging: The container and its components that hold the excipient for storage and transport to the customer.

包装 :

Pass-Through Distributor: See Closed-Container Distributor.

PN: Prior notice.

PN : 事前通知

PNSI: Prior Notice Systems Interface.

PNSI : 事前通知システムインターフェース

Primary, Secondary Packaging: See Packaging/Repackaging Distributor and Primary Container-Closure System. Packaging materials which do not come into contact with the excipient during the normal course of storage and transport of the excipient.

一次、二次包装 :

Production: Operations involved in the preparation of an excipient from receipt of raw materials through processing and packaging of the excipient.

生産 : 原料の受領から製造工程と包装に至る医薬品添加剤の調製に含まれる操作。

QbD (Quality by Design): A systematic approach to pharmaceutical development that begins with predefined objectives and emphasizes product and process understanding and process control based on sound science and quality risk management. It means designing and developing products and manufacturing processes to ensure a predefined quality.

QbD (クオリティバイデザイン) :

QMS: Quality management system.

QMS 品質マネジメントシステム :

Quality Assurance (QA): The total of the organized arrangements made to ensure that all excipients are of the quality required for their intended use and that quality systems are maintained. See Quality Unit.

品質保証 (QA) :

Quality Control (QC): Checking or testing that specifications are met. See Quality Unit.

品質管理 (QC) :

Quality, Critical: Describes a material, process step or process condition, test requirement, or any other relevant parameter that directly influences the quality attributes of the excipient and that must be controlled within predetermined criteria.

品質に重要な :

Quality Management System (QMS): Management system that directs and controls a pharmaceutical company with regard to quality.

品質マネジメントシステム (QMS) :

Quality Manual: Describes the elements of the QMS and includes the quality organizational structure, written policies, procedures, and processes or references to them, and a description of departmental functions as they relate to the policies, procedures, and processes. Document specifying the quality management system of an organization.

品質マニュアル :

Quality Unit: See also: Quality Control and Quality Assurance. A group within a larger organization that is responsible for monitoring and ensuring all aspects of quality. Current industry practice generally divides the responsibilities of the quality control unit (QCU), as defined in the cGMP regulations, between quality control (QC) and quality assurance (QA) functions. QC usually involves (1) assessing the suitability of incoming components, containers, closures, labeling, in-process materials, and the finished products; (2) evaluating the performance of the manufacturing process to ensure adherence to proper specifications and limits; and (3) determining the acceptability of each batch for release. QA primarily involves (1) review and approval of all procedures related to production and maintenance, (2) review of associated records, and (3) auditing and performing/evaluating trend analyses.

品質部門 (品質管理保証部門) :

Quarantine: The status of materials isolated physically or by other effective means pending a decision about their subsequent approval or rejection.

区分保管 (隔離) :

Raw Material: A general term used to denote starting materials, reagents, and solvents intended for use in the production of intermediates or excipients.

原料 :

Recall: See Retrieval.

リコール :

Record: A document stating results achieved or providing evidence of activities performed. The medium can be paper, magnetic, electronic or optical, photographic, another medium, or a combination thereof.

記録 :

Reevaluation Date (Retest Date, Re-evaluation Interval): The date when the material should be reexamined to ensure that it is still in conformity with the specification.

再評価日 :

Recommended Re-evaluation Date: The date suggested by the supplier when the material should be re-evaluated to ensure continued compliance with specifications. It differs from the Expiration Date because the excipient can be re-evaluated to extend the length of time the material can be used, if supported by the results of the evaluation and appropriate stability data.

推奨再評価日 :

Repackager: A person or organization that takes an excipient from the original manufacturer's container and repackages it into different containers. See also Distributor and Packaging/Repackaging Distributor.

詰め替え業者 :

Repackaging: Removal of the excipient from its original container (combination of secondary and/or primary packaging), and transfer to another container.

詰め替え :

Reprocessing: Introduction of previously processed material that did not conform to standards or specifications back into the process and repetition of one or more necessary steps that are part of the normal manufacturing process.

再加工 :

Retrieval (Recall): Process for the removal of an excipient from the distribution chain.

回収 (リコール) :

Reworking: Subjecting previously processed material that did not conform to standards or specifications to processing steps that differ from the normal process.

再処理 :

Secondary, Primary Packaging: See Primary, Secondary Packaging.

二次、一次包装 : 一次、二次包装を参照。

Senior Management: See Top Management.

上級管理職 : トップマネジメントを参照。

**Significant Change:** A change that alters an excipient's physical or chemical property from the norm or that is likely to alter the excipient's performance in the dosage form.

重大な変更 :

**Specification:** The quality parameters to which the excipient, component, or intermediate must conform and that serve as a basis for quality evaluation.

規格 :

**Stability:** Continued conformity of the excipient to its specifications.

安定性 :

**Stable Process:** A process whose output, regardless of the nature of the processing (batch or continuous), can be demonstrated by appropriate means to show a level of variability that consistently meets all aspects of the stated specification (both USP and customer specifications) and thus is acceptable for its intended use.

安定な工程 :

**Subcontractor:** A person or organization that undertakes work or services on behalf of a different person or organization that in turn is contracted to undertake work or provide services from the original contract giver.

再委託（下請け）業者 :

**Supplier's Certification Documentation:** Specific information and data associated with a single batch of an excipient. Its accuracy is certified by the business entity that has had control of the same single batch of excipient. Supplier's Certification Documentation includes both quality and supply chain data and information. The methods and processes that derive the included data and information should be understood and controlled, and all data and information sources should be traceable. All entities that take possession and responsibility for the excipient batch should provide Supplier's Certification Documentation including the original excipient manufacturer, all distributors, and all repackagers. Special attention and clarity should be applied within the Supplier's Certification Documentation in any event that breaches the original manufacturer's packaging and/or labels (including addition of new labels).

**Third-Party Audit:** An audit conducted by an individual from outside the organization and who is neither a supplier nor customer of the organization, e.g., a certification body, to determine the effectiveness of a system.

第三者監査 :

**Top Management:** Person or group of people who direct and control an organization at the highest level. The highest level can be at either the site level or the corporate level and depends on how the quality management system is organized.

トップマネジメント :

**Traceability:** Ability to determine the history, application, or location that is under

consideration, e.g., origin of materials and parts, processing history, or distribution of the product after delivery.

トレーサビリティ（追跡可能性）：

Trader: An entity that buys products from a manufacturer, may or may not take possession of the products, and resells them to another party or parties.

Note: In the case of traders, the sale usually is made before product purchase.

トレーダー：

User: A person or organization that uses pharmaceutical excipients to manufacture pharmaceutical intermediates or finished products.

ユーザー：

Validation: A documented program that provides a high degree of assurance that a specific process, method, or system will consistently produce a result meeting predetermined acceptance criteria.

バリデーション：

[X]

- 1 IPEC. The IPEC Excipient Pedigree White Paper. Arlington, VA: IPEC; ND. Available at: [http://ipeamericas.org/sites/default/files/Excipient\\_Pedigree.pdf](http://ipeamericas.org/sites/default/files/Excipient_Pedigree.pdf) (Accessed July 6, 2011).
- 2 WHO. Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials . Geneva; WHO: Technical Report Series, No. 917, 2003, Annex 2. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_917\\_annex2.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_917_annex2.pdf) (Accessed June 30, 2011).
- 3 WHO. Finished Products: Good Distribution Practices for Pharmaceutical Products . Geneva; WHO: Technical Report Series 957, 2010, Annex 5. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_957\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_957_eng.pdf) (Accessed July 7, 2011).
- 4 IPEC. The IPEC Excipient Information Package (EIP): Template and User Guide . Arlington, VA: IPEC; 2011. <http://ipeamericas.org/ipe-store>.
- 5 IPEC. The IPEC Excipient Stability Program Guide 2010. Arlington, VA: IPEC; 2010. Available at: <http://ipeamericas.org/ipe-store> (Accessed July 12, 2011).
- 6 International Chamber of Commerce. Incoterms. <http://www.iccwbo.org/incoterms> (Accessed June 6, 2011).
- 7 FD&C Act. Chapter V: Drugs and Devices. Sec. 501. [21 USC §351] Adulterated Drugs and Devices. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/FDCActChapterVDrugsandDevices/ucm108055.htm><<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/html/USCODE-2010-title21-chap9-subchapV-partA-sec351.htm>>.
- 8 FD&C Act. Chapter IV: Food. Sec. 402. [21 USC §342] Adulterated Food. <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/FDCActChapterIVFood/ucm107527.htm><<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/USCODE-2010-title21/html/USCODE-2010-title21-chap9-subchapIV-sec342.htm>> (Accessed June 6, 2011).
- 9 FDA. Public Meeting on Economically Motivated Adulteration. 2009. <http://www.fda.gov/NewsEvents/MeetingsConferencesWorkshops/ucm163619.htm> (Accessed June 6, 2011).
- 10 FDA. Guidance for Industry: Questions and Answers Regarding the Interim Final Rule on

Prior Notice of Imported Food, (Edition 2); Availability. 2004.  
<http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2004-05-03/pdf/04-10023.pdf> (Accessed June 6, 2011).  
11 FDA. Operational and Administrative System for Import Support (OASIS). 2009.  
<http://www.fda.gov/ForIndustry/ImportProgram/AdmissibilityDeterminationsforShipmentsOfForeign-originOASIS/ucm077691.htm> (Accessed June 6, 2011).  
Auxiliary Information- Please check for your question in the  
FAQs<<http://www.uspnf.com/uspnf/scienceFAQ.html>> before contacting USP.  
Topic/Question Contact Expert Committee  
General Chapter Galina Holloway, Ph.D.<<mailto:GVH@usp.org>>  
Scientific Liaison  
(301) 816-8133 (GCPA2010) General Chapters - Physical Analysis  
USP37-NF32 Page 1113  
Pharmacopeial Forum: Volume No. 38(6)





201403028A(その2)

## 厚生労働科学研究費補助金

### 地球規模保健課題解決推進のための 行政施策に関する研究事業

#### GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤の ガイドラインの国際統合化に関する研究 (H26-地球規模-A-指定-004)

平成26年度総括・分担研究報告書 (その2)

研究代表者 櫻井 信豪

平成27年(2015年) 3月

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題解決推進のための  
行政施策に関する研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤の  
ガイドラインの国際統合化に関する研究  
(H26-地球規模-A-指定-004)

平成26年度総括・分担研究報告書（その2）

研究代表者 櫻井 信豪

平成27年(2015年) 3月

# 目 次

I 総括研究報告書	..... 1
	櫻井 信豪
II 分担研究報告書	.....13
	櫻井 信豪 宮本 裕一

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題解決推進のための行政施策に関する研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 26 年度

総括研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：医薬品、医療機器、再生医療等製品（及び特性細胞加工物）及び医薬品添加剤の 4 つの分野の製造管理及び品質管理に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内の各ガイドライン等に取り込むことで、製造者や調査員等の理解、浸透を促し、最終的に高品質の製品を流通させることを目的とする。初年度のそれぞれの分野別の取り組み予定は次のとおり。

○医薬品 GMP ガイドライン

PIC/S 加盟後、国際統合した GMP を国内に浸透させるためには、製造所で抱えている問題等の現状を把握し、国際レベルの品質基準とのギャップを解析することの意義は大きい。本研究は、抽出された問題点に対し、体系的な管理モデルを作成し、製造所における効率的な運用を提案することで国際統合を促すことを目的とする。本年度は、まず、平成 25 年 8 月 30 日付で発出した改訂 GMP 施行通知に新たに盛り込んだ「品質リスクマネジメント」及び将来的に PIC/S GMP ガイドラインへの取り込みが予想される「ICH Q10」に着目し、これらについて国内製造所がどのように理解し、どのような点について理解が困難と考えているのかを把握するためのアンケート調査を行った。アンケート調査では、回答者の混乱を防ぐため、また結果の解析のし易さを考慮し、回答様式を基礎データ欄、Part 1～3 と分割した様式で実施することとした。次年度はこのアンケート結果を集計・考察し、国内製造者に理解を促す事例研究などに着手する予定。

○医療機器 QMS ガイドライン

医薬品医療機器法施行下における医療機器製造販売業者の改正 QMS 省令（以下、新 QMS）関連通知等の作成に協力すると共に、これらに対する製造販売業者等の対応が円滑に行われるべく、主に 3 つのテーマについて調査検討を行い、以下の成果を得た。

（1）医療機器製造販売業者の新 QMS の理解と受入れ体制の現状調査

医療機器関連の業界団体、県薬務課等の管理するメーリングリストおよび直接郵送により、全国の医療機器製造販売業者宛てに「QMS 体制についての現状調査 質問票」送付、FAX あるいは電子メールにて回答を得るという形式でアンケート調査を実施し、医療機器製造販売業 3533 社（平成 26 年 6 月現在）のうち、609 社から有効回答を得た。新 QMS に対する理解度、ISO13485 認証の取得状況は、第一種よりも、第二種、第三種製造販売業者の方が低い傾向が見られ、これらの業者のビジネス形態を考慮した品質マニュアルの構築事例の提供が、我が国の医療機器製造販売業の新 QMS への適切な対応を促すものと考えられた。

（2）医療機器製造販売業者による新 QMS の構築手法の検討

新 QMS 省令にて要求される製造販売業者を中心とした QMS 構築のあり方について検討し、標準的な QMS 構築に関する事例の提言を行った（品質マニュアル構築事例の作成）。比較的業界のニーズが高いと思われる輸入業者向け、及び保管製造業向けの

品質マニュアルの構築事例を作成するにあたり、①我が国の製造販売業者が採り得るビジネス形態の整理、②省令の要求事項ごとに調査適用であるか否かの評価（星取表の作成）、③製造販売業・登録製造所間の責任分担契約のあり方等の検討を行った。今年度は輸入業者向けの品質マニュアルの構築事例を医療機器産業連合会主催の承認認証関連講習会およびQMS講習会にて公表した。

(3) 新QMS対応の監査手法の検討

製造販売業者を中心とする新QMSにおいては、QMSの各プロセスが複数の製造所に分かれて存在しており、マルチサイト監査の考え方が重要である。医療機器国際整合化会議GHTFでは2010年、GHTF/SG4/N83:2010「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査のための指針」パート4：複数施設の監査を発行している。本研究班では当該指針文書を元に、新法下の調査要領通知における「QMS調査の具体的手順」案を作成し、最終的に通知として発出された。引き続き、事例研究を継続する予定。

○再生医療等製品GCTP（GTP）ガイドライン

医薬品医療機器法及び再生新法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。本年度の具体的な研究結果としては、本分野の海外規制当局による関連規制及び国際基準の内容及び運用に係る知見等を検討し、以下省令、通知類（(1)(2)）の作成に貢献した。また、製造者（細胞培養加工施設等）の理解を深めるための構造設備基準に関するチェックリストの作成を行い、PMDAのHPに掲載した。

(1) 医薬品医療機器法におけるGCTP省令、その施行通知並びに調査要領。

(2) 再生新法における再生省令の施行通知。

引き続き、通知類などが適切に製造所等で運用できるようにQ&Aの作成を行い、浸透を図っていく予定。

○医薬品添加剤自主GMPガイドライン

医薬品添加剤の製造における品質管理は医薬品GMPを遵守することを目指しているが、製造所から製薬企業が受領するまでの輸送ルート、途中での保管などサプライチェーン下においても適切に管理され品質が保たれる必要があるため、参考となる次のGDP（Good Distribution Practice）関連ガイドラインを検討し、(3)の翻訳を行っている。

(1) WHO, Good Distribution Practice for Pharmaceutical Products(Annex 5, Technical Report Series 957, 2010)

(2) EU, Guidelines on Good Distribution Practice for Human Use

(3) US, <1079> Good Storage and Shipping Practices, USP

引き続き、国際標準を考慮しつつ、医薬品添加剤の品質確保に関する国内ガイドラインの整備を進める予定。

研究分担者

檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

宮本裕一 埼玉医科大学

本研究にご協力を得た方々及び団体

(GMP関連)

日本製薬団体連合会 品質委員会の方々

(QMS 関連)

日本医療機器産業連合会の方々、薬事法登録認証機関協議会の方々、東京都、静岡県の  
薬務主管部署の方々

(GCTP 関連)

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM のの方々

## A. 研究目的

本研究の前身は研究代表者らが平成23年度から平成25年度まで実施した「GMP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究」（地球規模保健課題推進研究事業）であった。この3年間の研究成果として、医薬品GMPガイドラインの国際整合性確保については、国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体（PIC/S; Pharmaceutical Inspection Convention and Cooperation Scheme）のガイドラインの内容比較を行い、国際整合化に必要な内容を把握した上で、国内外の製薬業界、行政当局双方にとって利用しやすいよう、GMPガイドラインの国際化及び体系化を提案し、最終年の平成25年度にGMP施行通知の改訂及びその解説書的存在であるGMP事例集を改訂し、製薬業界、行政当局への国際レベルのGMPの浸透を促した。このことは間接的に我が国のPIC/S加盟の要件とされる“GMP調査員がPIC/S GMPガイドラインを活用する”ことを達成した。

一方、医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事が必要となっており、医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動向を調べて GMP 自主基準の提言整備を行った。

過去のこのような研究結果を礎に今年度は医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準（QMS）及び再生医療等製品

（GTP: Good Tissue Practice、後に GCTP: Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice）の2分野を追加し、「GMP、QMS、GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合

化に関する研究」を開始することとした。

この2分野を追加した背景には薬事法の改正があった。改正薬事法は平成25年11月27日に公布され、特に医療機器及び体外診断用医薬品（以下、医療機器等）の特性を踏まえた改正が行われた。医療機器等の製造・品質管理方法の基準適合性調査（以下、QMS調査）についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、行政当局ともに、より国際整合性を高めた QMS 規制への取り組みが要求されることとなった。これまで我が国の医療機器規制は、その物の製造に係る個々の製造所ごとに製造・品質管理要件として QMS 省令への適合を求めてきた面があることから、規制要求事項に応じた医療機器 QMS の構築は、個々の製造業者が担ってきたという背景がある。一方、国際整合の観点から見ると、医療機器の製造・品質管理は、複数の製造所を含むシステムとして捉えて実施されており、その QMS 調査も複数製造所に跨って行われるのが一般的である。このような現状に鑑み、今般の改正では、医療機器の製造に係る全製造所を統括する製造販売業者に対して、QMS 調査を要件化することとなった。また、このような広域的な QMS に対応すべく、QMS 調査者も PMDA 又は登録認証機関に集約されている。

一方、再生医療の分野では、平成25年に医薬品医療機器法及び再生新法が公布され、また平成26年にこの2法が施行された。これにより、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療分野における自由診療や臨床研究で使用される特定細胞加工物について、これらの品

質を確保するため、製造所における製造管理及び品質管理に対する規制が新たに講じられることとなった。これを踏まえ、本研究班では、医薬品医療機器法及び再生新法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。

以上のように医療機器等と再生医療等製品の分野における改正点は大きく、また、平成26年11月25日までに医薬品医療機器法、再生新法を共に施行する必要があったことから、本研究班は厚生労働省が主体となって実施した施行作業、すなわち省令、通知等の行政文書作成に協力した。また、新制度の理解を促すための参考事例やQ&Aの作成を目的とした。

一方、医薬品のGMPについては大きな制度改正はなかったものの平成25年度の施行通知改正で盛り込んだ「品質リスクマネジメント」と、今後、重要な概念としてPIC/S GMPガイドライン等で検討が進められているICH Q10（「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（平成22年2月19日付課長通知））の製造所への浸透度を確保することを本研究の目的とした。医薬品添加剤については、流通時の品質確保が重要な要素であり、海外で規定されているGDP（Good Distribution Practice）を調査することとした。

## B. 研究方法

当研究班は、4つの分野からなることから、医薬品、医療機器等、再生医療等製品、

医薬品添加剤の順に以下のとおり、研究方法、研究結果、結論を取り纏めた。

### （GMP）

B-1. 品質リスクマネジメントやICH Q10で提唱されている医薬品品質システムの活用に関するアンケートの作成

平成25年の施行通知改訂で新たに要件化した”品質リスクマネジメント”及び今後、グローバルで活用が進められる“医薬品品質システム”について、国内製造所における理解度、実際の取り組み状況を把握するため、アンケートを実施する予定である。そのアンケート内容の作成を行った。実際のアンケートの設問内容については、業界団体等として日本製薬団体連合会の品質委員会のメンバー及び（独）医薬品医療機器総合機構内のレギュラトリーサイエンス研究として品質管理部の部員の協力を得た。

B-2. 製品品質の照査の報告書の記載例の作成

既に平成25年度厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業「医薬品・医薬品添加剤のGMPガイドラインの国際統合化に関する研究（研究代表者 櫻井信豪）」において記載事例案が取り纏められたため、これを元に厚生労働省からの事務連絡として発出することを実施した。

B-3. GMP/GDP inspectors working groupへの参加

欧州各国のGMP査察当局が参加しGMPガイドラインの作成等の協議を行って



る GMP/GDP inspectors working group に参加し、情報収集を行った。

#### (QMS)

本研究では医療機器等の制度改正を進める厚生労働省の施行作業に(独)医薬品医療機器総合機構内のレギュラトリーサイエンス研究として品質管理部部員が協力し実施した他、医療機器産業連合会所属の業界団体と薬事法登録認証機関協議会の代表者及び品質管理部部員からなる研究班を組織し取り組んだ。この研究班にはオブザーバーとして東京都及び静岡県 の薬務主管部署の担当者も参加した。組織化した研究班で実施した作業は以下の3つである。

#### B-4. 医療機器製造販売業の改正 QMS 規制への対応状況の調査

制度改正を進める中、QMS の主体となる医療機器製造販売業者の実態把握をアンケート方式で行うこととした。

#### B-5. 製造販売業者の QMS 構築に資する品質マニュアルの構築事例の作成

改正 QMS 省令にて要求される製造販売業者を中心とした QMS 構築のあり方について検討し、標準的な QMS 構築に関する事例の提言を行った(品質マニュアル構築事例の作成)。

#### B-6. 改正 QMS 省令に基づく QMS 調査手法の検討

医療機器国際整合化会議 GHTF では 2010 年、GHTF/SG4/N83:2010「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法

的監査のための指針」パート 4: 複数施設の調査を発行している。本研究班では当該指針文書を元に、新法下の調査要領通知における「QMS 調査の具体的手順」案を作成した。

#### (GCTP)

本研究は再生医療等製品、特定細胞加工物の制度改正を進める厚生労働省の施行作業に(独)医薬品医療機器総合機構内のレギュラトリーサイエンス研究として品質管理部部員が協力し実施した他、日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM の3団体と GCTP 調査当局である(独)医薬品医療機器総合機構及び国立医薬品食品衛生研究所の代表者が、次の研究を進めた。

#### B-7. 医薬品医療機器法における GCTP 省令、GCTP 施行通知及び Q&A 案作成

医薬品医療機器法に基づく、再生医療等製品の製造管理/品質管理に関する省令(GCTP 省令)及び施行通知(GCTP 施行通知)を作成協力したのち、業界3団体より募集した質問を基に Q&A の作成を行った。

#### B-8. 再生新法関連の施行通知

再生新法の“特定細胞加工物の製造における、構造設備並びに製造管理/品質管理に関する省令”の運用については、医薬品医療機器法下の GCTP 施行通知との一貫性を考慮しつつ、また、医師または歯科医師の監視下で実施される再生医療特有の事項を勘案し施行通知案を作成した。

#### B-9. 再生新法関連者に対する構造設備要件チェックリスト作成

再生新法の対象となる医療機関や外部の細胞培養加工施設に関しては従来の薬事法での製造管理及び品質管理に関する知識が少ないこともあり、理解を促すために施行規則で定める細胞培養加工施設の構造設備基準に関するチェックリストを作成した。

(医薬品添加剤)

#### B-10. GDP の比較検討

医薬品添加剤は流通過程においても品質の保証と GMP と同等な基準で運営する必要があり、海外規制では以下のような GDP に関するガイドラインが発出されている。

・ IPEC: IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients

・ USP <1197> GOOD DISTRIBUTION PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS

これらの文書を比較し、GDP システムの検討を行っている。

#### C. 研究結果

(GMP)

C-1. 品質リスクマネジメントや ICH Q10 で提唱されている医薬品品質システムの活用に関するアンケートの作成

アンケートについては、回答様式を基礎データ欄、Part 1~3 と分割した様式で作成し、平成 27 年 2 月 18 日に PRISE-NET (<https://www.praise-net.jp/>)

上で公開し、締め切り日は、平成 27 年 3 月 18 日とした。来年度の本研究班で結果を解析する予定。

C-2. 製品品質の照査の報告書の記載例の作成

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金地球規模保健課題推進研究事業「GMP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究 (研究代表者 櫻井信豪)」における記載事例案を元に厚生労働省の確認を経て平成 26 年 6 月 13 日付けで事務連絡として発出された。

C-3. GMP/GDP inspectors working group への参加

ロンドンの欧州医薬品庁 (EMA) で開催された第 77 回 GMP/GDP 査察官会議 (77th Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group) にオブザーバー参加し、欧州 GMP ガイドラインの改訂状況を把握した他、懸案事項に関する議論を通じ、今後の EU での規制の方向性の情報収集を行った。

(QMS)

C-4. 医療機器製造販売業の改正 QMS 規制への対応状況の調査

全国の医療機器製造販売業者に対し、医療機器産業連合会及び各県薬務主管部の管理するメーリングリスト等を用い、QMS 体制についての現状調査質問票を送付、FAX 又は電子メールにて直接回答を得た。回答は設問ごとに集計、グラフ化するとともに、以下  $\chi^2$  検定が可能な質問項目については、有意水準 5% 以下にて関連分析を行った。

C-5. 製造販売業者の QMS 構築に資する品質マニュアルの構築事例の作成

業界団体からの要望が多かった輸入業者向けの品質マニュアルの構築事例を作成し、まずは医療機器産業連合会主催の第28回医療機器・体外診断用医薬品QMS講習会(大阪会場:平成26年11月7日、東京会場:平成26年11月13日)にて公表した。その後、(独)医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載した。

(<http://www.pmda.go.jp/operations/honin/info/iryokiki/qms-model.html>)

#### C-6. 改正QMS省令に基づくQMS調査手法の検討

GHTF/SG4/N83:2010「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査のための指針」パート4:複数施設の調査の和訳及び本文書の考えを踏まえた新制度下のQMS調査の指針とすべく「QMS調査の具体的手順」案を作成し、厚生労働省に提案した結果、最終的に平成26年10月24日薬食監麻発第1024第10号「QMS調査要領の制定について」に反映された。

(GCTP)

#### C-7. 医薬品医療機器法におけるGCTP省令、GCTP施行通知及びQ&A案作成

再生医療等製品は、製品固有の特性に応じて製造管理/品質管理の方法を具体的に特定・確立し、運用することが、製品品質を実現するために重要な要素である。そのような背景から、製造所の品質システムのみならず製品固有の管理方法を重要な観点とするGMP省令をベースにして、GCTP省令を策定した。同時に、グローバルなGMPガイドラインとの整合化を検討した結果、GCTP省令は、GMP省令ではカ

バーしておらず、平成25年にGMP施行通知改訂で手当てした、「品質リスクマネジメント」及び「製品品質の照査」を含むものとなった。さらに、承認前に十分な製造実績を集めるのが困難な場合があるという、再生医療等製品特有の事情を踏まえて製造の恒常性を確認するための、「ベリフィケーションの概念」を追加した。さらに、この省令の要件を適切に実施するための逐条解説を含む厚生労働省監視指導麻薬対策課長通知が、平成26年10月9日に発出された。

また、GCTP調査当局が製造所のGCTP省令への適合状況を確認するための調査方法を定めたGCTP調査要領については、現行のGMP調査要領を参考に作成し、最終的に、平成26年10月9日に厚生労働省監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。

さらに新制度下で実際の運用ベースのQ&A作成に着手することし、業界団体(製薬協、MTJAPAN、FIRM)との意見交換を開始した。平成27年度は具体的な運用を示すQ&Aの作成を引き続き行う予定である。

#### C-8. 再生新法関連の施行通知

GCTP施行通知との一貫性を考慮し、再生新法の下、医師または歯科医師の監視下で実施される特定細胞加工物の製造管理/品質管理に特有の事項を勘案し、再生新法省令の施行通知案を厚生労働省に協力して作成した。その結果は、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行令」及び「再生医療等の安全性の確保等に関する法律施行規則」の取扱い

について(医政研発 1031 第 1 号 平成 26 年 10 月 31 日)として発出された。

#### C-9. 再生新法関連者に対する構造設備要件チェックリスト作成

再生新法の対象となる医療機関や外部の細胞培養加工施設に関しては、従来の薬事法での製造管理及び品質管理に関する知識が少ないこともあり、理解を促すために施行規則で定める細胞培養加工施設の構造設備基準に関するチェックリストを作成し、(独)医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載した。

([http://www.pmda.go.jp/operations/s\\_honin/info/iyaku/file/checklist\\_20141121.pdf](http://www.pmda.go.jp/operations/s_honin/info/iyaku/file/checklist_20141121.pdf))

(医薬品添加剤)

#### C-10. GDP の比較検討

海外規制の GDP に関する以下のガイドラインを比較検討した。

1) IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients

2) USP <1197> GOOD DISTRIBUTION PRACTICES FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS

さらに米国局方である USP の GDP 基準書の一部を翻訳し、比較検討を引き続き行っている。

#### D. 考察

(GMP)

本研究では、国内の中小の医薬品製造所も含め、グローバルな品質保証体制を構築することを目的に、本年度は事務連絡「製品品質の照査報告書記載例について」を発出したが、今後、実施中のアンケ

ートを通して、現在国内の医薬品製造所が抱える具体的な問題点を抽出し、その問題を解決した上で、品質リスクマネジメント及び ICH Q10 の概念の運用を実体化するための GMP 管理モデル事例を示すことが有用と考えている。

(QMS)

アンケートの結果から、第一種及び第二種医療機器製造販売業の回答者の中にも、新法の内容を「ほとんど知らない」とする方々が 10-20%、ISO 認証を「両方取得していない」とする方々が、30-50%程度を占めており、QMS の構築を製造業者任せになっていた背景が垣間見られた。一方、第三種医療機器製造販売業者群は新法に対する理解が他の業種と比較して、格段に低い傾向にあり、また ISO 13485 のベースとなる ISO 9001 認証も取得していないことが明らかになった。第三種医療機器製造販売業者からのアンケート回収率は、約 14%と他業種のそれよりも低かったにもかかわらず、このような関連が見られたことは、当該業種の改正 QMS 省令への対応は、必ずしも円滑にはいかないことを示唆しており、限定第三種医療機器製造販売業制度により、適用除外とする要求事項を設けたことは、初期の混乱を避けるための妥当な措置であったと考えられる。

またアンケート調査結果から、この第三種医療機器製造業販売者は国内の自社製造所にて組み立て工程を持たない、すなわち旧輸入販売業の業態が多いことを意味していると思われたが、他業種との間で関連分析を行った結果、第一種医療